Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bern

Ueber das Schicksal des Schilddrüseneiweißes und des Thyroxins im tierischen Organismus

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG

DER WÜRDE EINES DOCTOR MEDICINAE

DER UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

EUGEN WEHREN, Arzt

aus **Saanen** (Bern)

ZÜRICH 1939

Diss.-Druckerei A.-G. Gebr. Leemann & Co.

Stockerstr. 64.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bern

Ueber das Schicksal des Schilddrüseneiweißes und des Thyroxins im tierischen Organismus

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG

DER WÜRDE EINES DOCTOR MEDICINAE

DER UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

EUGEN WEHREN, Arzt

aus **Saanen** (Bern)

ZÜRICH 1939

Diss.-Druckerei A.-G. Gebr. Leemann & Co.

Stockerstr. 64.

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. J. Abelin von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 12. Juli 1939.

Der Dekan der med. Fakultät:
Prof. *Klaesi.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Herrn Prof. Dr. J. Abelin möchte ich für die große Mühe, die ihm die Leitung dieser Arbeit gebracht hat, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547622_0045

I. Einleitung

Die Fortschritte in der Erforschung der Schilddrüsensekretion setzen vor allem zuverlässige Methoden der quantitativen Analyse voraus. Solange man nur auf biologische Arbeitsmethoden angewiesen ist, muß das Schicksal des Schilddrüsenhormones im Organismus rätselhaft bleiben. Wir wissen seit 1895 (Baumann) vom Jodvorkommen in der Thyreoidea, aber erst etwa 40 Jahre später ist der Streit um die richtigen Jodwerte im Organismus endgültig entschieden worden. Noch viel schwieriger ist der Nachweis der einzelnen jodhaltigen Komplexe des Hormones.

Das Thyroxin, das wir heute als den Hauptbestandteil der Schilddrüsensekretion ansehen, ist (1918) von Kendall isoliert worden, während Haringtон (1926, 1927) die Reindarstellung und Synthese desselben gelang. Auf Grund der leichten Löslichkeit des Thyroxins in Butylakohol haben dann Leland und Foster ihre Methode der quantitativen Thyroxinanalyse aufgebaut und 1932 publiziert. Seither ist diese Methode in einer großen Anzahl von Arbeiten angewandt und als brauchbar anerkannt worden.

Über die quantitative Verteilung des Jodes im Organismus liegen zahlreiche Arbeiten vor, ebenso über die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse, die tages- und jahreszeitlichen Schwankungen usw. Sturm und Buchholz gaben 1928 folgende Jodwerte für den menschlichen Organismus an: Bei einem Totalgehalt von 20—50 mg Jod sollen sich davon ca. $^1/_2$ in der Skelettmuskulatur vorfinden, $^1/_5$ in der Schilddrüse und $^1/_{10}$ in der Haut. Die beiden Autoren machten damals zum ersten Male auf den relativen Jodreichtum der innersektorischen Drüsen aufmerksam (88 % Jod in den innersekretorischen Organen gegenüber einem Gehalt von 22 % in den übrigen Geweben). Wohl am bekanntesten geworden sind die hervorragenden Jodanalysen v. Fellenbergs (1923, 1930), gewonnen nach seiner eigenen, bewährten Methode. Die

berechneten in schweren Fällen von Thyreotoxikose des Menschen die tägliche, negative Jodbilanz auf 200 γ Jod. Die günstige Wirkung des Jodes tritt auch nicht in allen Fällen von Thyreotoxikose ein. Bei sekundärer Thyreotoxikose nehmen die klinischen Symtome nach Jodzufuhr zu, ebenso die Jodausscheidung im Urin (Sturm, 1928; Holst, 1928).

Seit den Untersuchungen von Segall (1924) und Carson und Dock (1928) am Menschen, sowie von Sturgis (1926) am Kaninchen ist es bekannt, daß auch der thyreotoxische Zustand, wie er durch Thyroxininjektionen hervorgerufen wird, durch Jod nicht gebessert werden kann. In diesen Fällen ist ebenfalls die Jodausscheidung im Urin vermehrt und wir müssen auch eine herabgesetzte Speicherungsfähigkeit der Organe für Jod annehmen wie bei sekundärer Thyreotoxikose. Diese Ergebnisse sind bedeutungsvoll für unsere eigenen Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit. Sie geben uns Hinweise dafür, was wir bei unseren hyperthyreoidisierten Ratten an Jodspeicherung in den Organen erwarten können; jedenfalls keine anstandlose Speicherung des zugeführten Thyroxins. Auch Saegesser (1939) weist auf die große Bedeutung einer funktionstüchtigen Schilddrüse für das Jodbindungsvermögen des Organismus hin. Er erwähnt mit Recht, daß aus den quantitativen Jodwerten in den Organen nicht auf den Inkretgehalt geschlossen werden kann, weil auch das Jod selbst in den Geweben Umsetzungen erleidet, welche mit dem Schilddrüsensekret direkt nichts zu tun haben. Aus seinen großangelegten Versuchen tritt deutlich die überragende Bedeutung des Jodumsatzes, speziell der Umsetzungsgeschwindigkeit des Jodes zu Tage. Die Störungen im Jodstoffwechsel können bei sehr verschiedenem Jodgehalt der Gewebe auftreten, deshalb ist diesem nicht die größte Bedeutung zuzumessen. Wir kommen aber um quantitative Analysen nicht herum. Nach Saegesser steht der Jodumsatz unter dem regulierenden Einfluß des Thyroxins. Unter diesem Gesichtspunkt interessiert uns das Verhältnis Thyroxinjod zu Gesamtjod in den Geweben ganz besonders.

II. Aufgabe

Wir haben uns in der vorliegenden Arbeit die Aufgabe gestellt, in ähnlicher Weise wie Müller und v. Fellenberg (1932) das Schicksal des Thyroxins im Organismus zu verfolgen. Wir haben zu diesem Zwecke bei Ratten die Änderung des Thyroxingehaltes in der Leber, in der Muskulatur und in der Haut nach Hyperthyreoidisierung untersucht. Die Bestimmung des Schilddrüsenhormones erfolgte aber nicht mit Hilfe des Kaulquappenversuches, sondern an Hand der chemischen Thyroxinanalyse nach Leland und Foster. Gleichzeitig wurde auch der Gesamtjodgehalt der untersuchten Organe nach v. Fellenberg mitbestimmt, um das Verhältnis Thyroxinjod: Gesamtjod feststellen zu können.

III. Vorbemerkungen zur gestellten Aufgabe

Es seien hier kurz einige Bemerkungen über den Jodstoffwechsel und die bisherigen Kenntnisse über das Schicksal des Thyroxins in den zu untersuchenden Organen vorausgeschickt.

a) Leber:

Der physiologische Gehalt der Leber an Jod schwankt beim Menschen zwischen 520 γ und 2300 γ, beim Meerschweinchen zwischen 107 γ und 150 γ. Wir fanden bei der Ratte durchschnittlich 45,5 γ pro Leber oder 4,52 γ pro g frische Leber. In der Galle fanden Elmer und Luczinsky 1933 beim hungernden Kaninchen ungefähr gleichviel Jod wie im Blut: Durchschnittlich 9,2 γ %. Nach Nahrungsaufnahme stieg der Gehalt der Galle an Jod bis auf 55 γ % nach 3 Stunden und sank in den 2 weiteren Stunden auf 34 γ %. Innerhalb von 12 Stunden fanden die beiden Autoren eine Jodausfuhr von 2,8—26 γ im Fasten und von 32—82 γ Jod bei Fütterung. Der Großteil des Gallenjodes stammt also aus der Nahrung. Nachdem Elmer und Scheps 1933 mit der Leland-Fosterschen Methode gezeigt hatten, daß im Urin normalerweise kein Thyroxin als solches ausgeschieden werde, untersuchte Elmer im selben Jahre

mit Luczinsky die Galle auf Thyroxin. Er fand auch in der Galle, wenigstens bei hungernden Kaninchen, kein Thyroxin und schloß daraus, daß das endogene Thyroxin die Leber nur in abgebauter Form verlasse. Die beiden Forscher konnten 1934 auch sehr schön die regulatorische Funktion der Leber auf den Umsatz des exogenen Jodes zeigen: Nach jodreicher Fütterung steigt der Blutjodgehalt kaum an, während der Gallenjodgehalt auf durchschnittlich 45 γ % ansteigt. Von Chiray, Lessage und Taschner (1931), Brunner und Madlener (1935) ist ein deutlich gekennzeichneter Jodkreislauf erkannt worden: Verdauungstrakt → Vena portae → Leber → Galle → Verdauungstrakt. Bei reichlicher Jodfütterung ist die Leber imstande, Jod zu speichern und eine Überschwemmung des Blutes mit Jod zu verhindern (Jodopexis von M. Franke). Die Leber ist zweifellos imstande, den Blutjodgehalt innerhalb enger Grenzen zu regulieren.

Zahlreiche Arbeiten befassen sich mit der Jodausscheidung in der Galle nach künstlicher Jodzufuhr. Anorganisches Jod scheint danach ein vorwiegendes Synuricum zu sein: 5 % Ausscheidung im Urin gegenüber nur 10—30 % in der Galle (Ibuki Tsiuko 1927). Im Gegensatz dazu ist organisches Jod mehr ein Syncholicum. Nach parenteraler Zufuhr von Thyroxin erreichte die Jodausscheidung in der Galle folgenden Prozentgehalt des einverleibten Jodgehaltes:

43 % (*Kendall* 1919)
47 % (*Krayer* 1928)
15–47 % (*Barnes* 1933)
5– 6,6 % (*Elmer* und *Luczinsky* 1933).

Nach enteraler Verabreichung des Thyroxins ist die Jodausscheidung auffallend geringer:

6,6–10 % (*Asimow* und *Estrin* 1931)
1,1– 2,2 % (*Schittenhelm* und *Eisler* 1932)
0,8– 1,35 % (*Elmer* und *Luczinsky* 1933).

Auch Maruno (1931) fand, daß nach intravenöser Verabreichung von Jodpräparaten die Jodausscheidung in der Galle größer ist als nach peroraler Zufuhr.

Blum und Grützner waren 1920 die ersten, welche die Fähigkeit der Leber, Schilddrüsenhormon abzubauen, bewiesen. Elmer und Luczinsky, welche beim hungernden Tiere in der Galle kein Thyroxin nachweisen konnten, fanden in der Galle von Kaninchen, denen 2 mg Thyroxin intravenös verabreicht wurden, nach 12 Stunden bis 44,6 γ Thyroxin. Sie konnten ferner beweisen, daß 49—63 % des Gallenjodes von abgebautem Thyroxin stammte. Bei noch größeren Dosen von intravenös verabreichtem Thyroxin erscheinen bis ²/₃ davon unabgebaut in der Galle (Barnes und Chang 1933). Die Leber ist also imstande, sowohl Tyroxin abzubauen als auch solches direkt in die Galle auszuscheiden, wenn es im Übermaße zugeführt wird. Zawadowsky konnte 1933 nach Behandlung mit Thyroxin sowohl in der Leber als in der Galle biologisch wirksames Schilddrüsenhormon nachweisen. Der erste direkte Thyroxinnachweis in der Leber stammt von Abelin und Florin, welche 1933 mit der Leland-Fosterschen Methode 19,7 γ Thyroxinjod pro g getrocknete Leber fanden.

b) Muskulatur:

Über den Jodgehalt der Muskulatur sind folgende Werte bekannt:

Mensch:	30 γ %	(*Sturm* 1928)
Hund:	39– 61 γ %	(*Sturm* und *Buchholz*)
Rind:	5– 8 %	(von *Fellenberg*)
Meerschweinchen:	150–290 γ %	(*Sturm* 1928).

Wir fanden bei der normalen Ratte: 273 γ %.

Kommerell wies 1931 Schilddrüsenhormon in der Muskulatur indirekt nach durch die Grundumsatzsteigerung nach Muskelfleischgenuß, welche ausbleiben soll, wenn das Fleisch von thyreoidektomierten Tieren stammt.

c) Haut:

Über den Jodgehalt der Haut sind folgende Werte erhoben worden:

Mensch:	879 γ %	(*Justus* 1904)
	150 γ %	(*Sturm* 1928)

Hund:	12–140 γ %	(*Sturm* und *Buchholz* 1928)
Kaninchen:	4– 17 γ %	(*Maurer* und *Ducrue* 1928)
Kalb:	428 γ %	(*Justus* 1904)
Meerschweinchen:	53–180 γ %	(*Sturm* 1928).

Wir fanden bei normalen Ratten durchschnittlich: 408 γ % Jod.

Daß die Haut sehr leicht sowohl endogenes als auch direkt lokal appliziertes Jod aufnimmt, ist seit langem bekannt.

Nach den Untersuchungen Scheffers (1933, 1937) ist die Haut an der Jodausscheidung mit 33—60 % beteiligt. Fellenberg kam zu etwas geringeren Werten: 2,3—20 % (1926). Die tägliche Ausscheidung von Jod durch die Haut beträgt

nach *v. Fellenberg*:	0,2– 6,3 γ
nach *Szàsz* (1933):	0 –10 γ
nach *Scheffer* (1937):	18 –68 γ.

Profuses Schwitzen soll jedoch die Ausscheidung nach v. Fellenberg (1936) bis um 30 % steigern. Jedenfalls können bei Thyreotoxikose durch die stets leicht schwitzende Haut beträchtliche Mengen Jod ausgeschieden werden. C. Müller und v. Fellenberg (1932) haben gezeigt, daß bei hyperthyreoidisierten Tieren in der Haut auch biologisch aktive Jodverbindungen vorhanden sind.

IV. Methodik

a) Vorbereitung der Versuchstiere.

Für die Hyperthyreoidisierung, welche 1—14 Tage dauerte, kamen einerseits subkutane Injektionen von Thyroxin-Roche, anderseits per os verabreichte Tabletten von Schilddrüsengewebe (Thyreoid Gland Welcome) in Anwendung. Auf diese Weise erreichten wir die verschiedensten Grade von Hyperthyreoidisierung bis zur fast tötlichen Vergiftung mit Thyroxin.

Bei der Hyperthyreoidisierung mit Tabletten erhielten die Ratten täglich eine Tablette Thyreoid Gland Welcome mit einem Gehalt von 0,0352 mg Thyroxin per os durch eine Sonde in den Oesophagus injiziert. Die Tiere wurden jeweils 24 Stunden nach der

letzten Tablettengabe getötet. Bei der Hyperthyreoidisierung mit Injektionen erhielten die Tiere täglich 0,5 mg Thyroxin-Roche subkutan. Die Injektionsflüssigkeit wurde folgendermaßen hergestellt:

Auf einem sterilen Uhrglas wurden 25 mg synthetisches Thyroxin abgewogen, mit 3 ccm physiologischer, steriler Kochsalzlösung in ein ausgekochtes Becherglas gebracht und gemischt. Zusatz von 0,3 ccm n-NaOH. Diese Lösung wurde steril in einen 25 ccm-Meßkolben verbracht und im Dunkeln aufbewahrt. Wir untersuchten Tiere, welche 1, 2, 3, 4, 10 und 14 Tage mit Tabletten oder Injektionen vorbehandelt worden waren, z. T. in Serien von 3—4 gleich behandelten, gemeinsam verarbeiteten Ratten.

Die Schilddrüsenwirkungen waren bei Behandlung mit Thyreoid Gland-Tabletten viel ausgesprochener als bei den Injektionen von reinem Thyroxin. Die folgende Tabelle zeigt deutlich die verschieden starke Gewichtsabnahme bei beiden Behandlungsarten. Durch die Behandlung mit Schilddrüsentabletten verloren die Ratten nach 10 Tagen bis über 70 g Gewicht, während die mit Thyroxin injizierten Ratten trotz der parenteralen Verabreichung und trotz der viel höheren Dosis nach 14 Tagen teilweise noch an Gewicht zunahmen. Die mit Tabletten vorbehandelten Tiere waren auch viel unruhiger und dyspnoischer als die anderen. Nach 14 Tagen hatten die mit Injektionen vorbereiteten Tiere total 4,8 mg Thyroxin erhalten, während die andern Tiere „n u r“ 352 γ Thyroxin bekommen hatten, aber — was ausschlaggebend ist — in Verbindung mit den übrigen natürlichen Komponenten des Schilddrüsenextraktes.

Tabelle 1.

Wirkung von Schilddrusentabletten und von Thyroxin auf das Körpergewicht von Ratten.

Ratte Nr.	Gewicht der Ratte zu Beginn der Behandlung	Dauer der Behandlung	Zugeführtes Thyroxin: täglich 1 Tabl. „Thyr. Gland" Welcome = 0,0352 mg Thyroxin	Gewichtsabnahme in g
5	236 g	1 Tag	1 × 35,2 γ = 35,2 γ	0 g
6	209 g	2 Tage	2 × 35,2 γ = 70,4 γ	— 6 g
7	170 g	3 „	3 × 35,2 γ = 105,6 γ	— 7 g
8	177 g	4 „	4 × 35,2 γ = 140,8 γ	— 12 g
21	285 g	6 „	6 × 35,2 γ = 211,2 γ	— 35 g
22	210 g	8 „	8 × 35,2 γ = 281,6 γ	— 45 g
23	297 g	8 „	= 281,6 γ	— 74 g
24	275 g	8 „	= 281,6 γ	— 55 g
9	170 g	10 „	10 × 35,2 γ = 352,0 γ	— 34 g
10	202 g	10 „	= 352,0 γ	— 45 g
11	222 g	10 „	= 352,0 γ	— 15 g
12	215 g	10 „	= 352,0 γ	— 28 g
			Mittlere Körpergewichtsabnahme pro Tag	4,0 g

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Ratte Nr.	Gewicht der Rate zu Beginn der Behandlung	Dauer der Behandlung	Thyroxinbehandlung: 1.—4. Tag täglich 0,5 mg Thyroxin subcutan 4.—14. Tag abwechselnd 0,3 und 0,5 mg Thyroxin täglich subcutan	Gewichtsabnahme in g
13	160 g	1 Tag	= 0,5 mg	— 2 g
14	200 g	2 Tage	2 × 0,5 mg = 1,0 mg	— 4 g
15	230 g	3 „	3 × 0,5 mg = 1,5 mg	— 9 g
16	205 g	4 „	4 × 0,5 mg = 2,0 mg	— 6 g
19	153 g	12 „	total = 4,0 mg	— 11 g
17	175 g	14 „	„ = 4,8 mg	— 15 g
18	150 g	14 „	„ = 4,8 mg	— 16 g
20	150 g	14 „	„ = 4,8 mg	— 4 g
			Mittlere Körpergewichtsabnahme pro Tag	0,67 g

Dieser auffallende Unterschied in der Wirkung zwischen natürlichem Schilddrüsengewebe und reinem kristallisiertem Thyroxin

ist seit langem bekannt, besonders wenn beide per os verabreicht werden. Reid Hunt (1923, 1925) und A. T. Carmeron und Carmichael (1926) beobachteten, daß reines kristallines Thyroxin per os gegeben nur etwa $^1/_4$ bis $^2/_3$ von der Wirksamkeit getrockneter Schilddrüse besaß bei äquivalentem Jodgehalt. Von den verschiedenen Erklärungsversuchen für diese Divergenz ist diejenige von Kendall und Simonson (1928) erwähnenswert, welche glaubten, daß zwei Formen von Thyroxin existierten, von denen die zweite als „aktives Thyroxin" bezeichnet wurde. Kendall (1929) vermutete im „aktiven Thyroxin" eine zweite Hydroxylgruppe am äußern Benzolring. Nur in dieser Form sollte es im Körper wirksam sein. Haringtón und Salter vertraten die Ansicht, daß das Thyroxin im Körper nur als l-Thyroxin kombiniert mit Eiweiß vorkomme. Zum Beweise diente ihnen die Tatsache, daß aus der Schilddrüse durch proteolytische Fermente ein Thyroxin erhältlich war („digestion product"), welches an Wirksamkeit sowohl synthetisches Thyroxin als natürliches, aber durch alkalische Hydrolyse erhaltenes Thyroxin bei weitem übertraf. Tatsächlich ist l-Thyroxin etwa dreimal wirksamer als d-Thyroxin und $1^1/_2$ mal wirksamer als die racemische Form, welche bei der Hydrolyse entsteht. (Gaddum 1929, 1930; Foster, Palmer und Leland 1936). Dieses „digestion product" unterscheidet sich in der Wirkung nicht vom natürlichen Schilddrüsenextrakt. Bei der Einverleibung von Schilddrüsentabletten wird es im Magendarmtractus frei und ist, weil gut wasserlöslich, sehr leicht resorbierbar im Gegensatz zu reinem, kristallinem Thyroxin.

Einen andern Standpunkt nimmt die „Bostoner Gruppe" ein (Means, Lerman und Salter 1933). Diese Autoren sehen die wirksame Form des Schilddrüsenhormones in der Kombination von Thyroxin mit Dijodthyrosin und Eiweiß zum Molekül Thyroglobulin. Die bessere Wirksamkeit von natürlichem Schilddrüsenextrakt soll in dieser Kombination begründet sein. Haringtón schloß sich 1935 dieser Hypothese an. Aber auch gegen diese Ansicht sind viele Einwände erhoben worden.

Jedenfalls bleibt die Tatsache bestehen, daß Schilddrüsenextrakt wirksamer ist als eine äquivalente Menge von kristallinem Thyroxin, besonders bei oraler Verabreichung. In unserem Falle

war das getrocknete Schilddrusengewebe bei kleinerer Dosierung sogar weit aktiver als das parenteral verabreichte Thyroxin-Roche.

b) Untersuchung der Organe.

Der Gang der Analyse ist kurz folgender:

1. Entfettung des Organes nach Wilstätter.
2. Hydrolyse des Organes in 2n NaOH.
3. Extraktion des Thyroxins aus dem Hydrolysat nach Leland und Foster.
4. Analyse des Hydrolysates auf Gesamtjod und des Butylalkoholextraktes auf Thyroxinjod nach v. Fellenberg.

ad 1. Das zu untersuchende Organ wurde dem getöteten Tiere entnommen und frisch gewogen. Weil fetthaltige Substanzen für die am Schlusse anzuwendende Jodanalyse nach v. Fellenberg nicht geeignet sind, mußten die Organe zunächst entfettet werden. Nach der Methode von Wilstätter wurde das Organ der Reihe nach je ½ Stunde mit Aceton, mit Aceton-Aether und zuletzt mit Aether maschinell geschüttelt. Die jedesmal abfiltrierte fetthaltige Lösung erwies sich als jodfrei. Die fettfreie Substanz wurde nun gründlich getrocknet, verrieben und abgewogen.

Praktisch vollständig konnte auf die eben beschriebene Weise nur die Leber entfettet werden. In die Aceton-Aetherlösung gingen in einem einzigen Falle ca. 4 % vom Jodgehalt über; sonst handelte es sich immer nur um Spuren. Der Gehalt der frischen Substanz betrug in den untersuchten Lebern durchschnittlich 22,373 %. Die Werte schwankten von 20,86 % bis zu 24,81 %.

Nach der Hydrolyse der Haut bildete sich trotz der vorangegangenen Entfettung eine ca. 1 cm dicke, fettige, aber jodfreie Schicht auf dem Hydrolysat aus. Wegen dieser unvollständigen Entfettung können die Werte pro g Trockensubstanz unter den drei untersuchten Organen nicht miteinander verglichen werden, wohl aber diejenigen pro g frische Substanz. Der Gehalt der frischen Substanz an Trockensubstanz betrug in den zwei untersuchten Hautserien 39,60 % und 40,00 %, durchschnittlich also 40,31 %.

In etwas geringerem Maße bildete sich auch auf dem Hydrolysat der „entfetteten" Muskulatur eine fettige Schicht. Der Ge-

halt der frischen Substanz an Trockensubstanz betrug in den zwei untersuchten Muskulaturserien 25,91 % und 23,76 %, durchschnittlich 24,83 %.

ad 2. Die zur weiteren Verarbeitung notwendige Hydrolyse erfolgte nach Leland und Foster in der Weise, daß die Substanz 18 Stunden lang in 100 ccm 2n NaOH siedend erhalten wurde. Der verwendete, mit einem Kühler verbundene 200 ccm-Kolben wurde in einem Bade von Rhodankalium erhitzt. Bimssteingranula erleichterten das Sieden im Kolben, dessen Inhalt eine Temperatur von 104° erreichte. Eine Zersetzung des Thyroxins kam also nicht in Frage. Die Erhitzung mußte äußerst vorsichtig eingeleitet werden, da die mit Aether behandelte Substanz im Anfange heftiges Sieden verursacht. Das abgekühlte Hydrolysat wurde dann geteilt: 50 ccm dienten zur weiteren Analyse auf Thyroxin, der Rest wurde auf Gesamtjod analysiert.

ad 3. Extraktion des Thyroxins: (Nach Leland und Foster). Die Methode von Leland und Foster (1939) wird vielleicht vorsichtiger als quantitativer Nachweis einer „thyroxinartigen Jodfraktion" aufgefaßt, obschon sich mit Hilfe derselben eine bestimmte Menge Thyroxin aus einer Mischung von organischem Gewebsbrei wieder quantitativ erfassen läßt.

50 ccm Hydrolysat wurden in einen 250 ccm-Scheidetrichter gebracht und 4—5 Minuten mit 50 ccm Butylalkohol sanft geschüttelt. Nach einer Stunde wurde von den zwei gebildeten Schichten die untere, kaum mehr thyroxinhaltige Schicht in einen weiteren, 250 ccm-Scheidetrichter gebracht und in gleicher Weise mit 50 ccm Butylalkohol geschüttelt. Die beiden Butylalkoholfraktionen wurden dann vereinigt und durch Glaswolle hindurch in einen 500 ccm-Scheidetrichter filtriert. Auswaschen der beiden ersteren Trichter mit je 5 ccm Butylalkohol. Die kombinierten Butylalkoholfraktionen wurden weiter mit gleichviel (110 ccm) n-NaOH geschüttelt, stehen gelassen und getrennt. Die untere Lösung (NaOH) kam in einen andern 500 ccm-Scheidetrichter zum nochmaligen Ausschütteln mit Butylalkohol. Nach einiger Zeit wird dieser letztere Butylalkohol zum anderen Butylalkohol gegossen. Die resultierenden 160 ccm Butylalkohol sollen dann das gesamte in 50 ccm Hydrolysat enthaltene Thyroxin aufgenommen haben.

ad 4. Die Analyse dieses thyroxinhaltigen Butylalkoholes auf Thyroxinjod erfolgte nach der Jodbestimmungs-Methode von v. Fellenberg (1923, 1930). Diese Methode galt längere Zeit als ungenügend, nachdem Pfeiffer (1932), Schwaibold und Harder (1931) und Reiht (1929) mit ihren Methoden zum Teil viel höhere Werte fanden. Die Frage der richtigen Jodwerte ist dann 1935 endgültig abgeklärt worden, als Döring (1935) mit seiner einwandfreien neuen Methode, sowie Sturm, K. Plötzner und K. Maas (1935) und Leipert (1934) dieselben niedrigen Werte wie mit der altbewährten v. Fellenbergschen Methode erhielten. Nach dieser letzteren Methode, deren Beschreibung hier übergangen sei, wurde auch das Hydrolysat zur Bestimmung des Gesamtjodgehaltes des Organes untersucht.

Für jedes untersuchte Organ konnten mithin folgende Wertzahlen erhoben werden:

Frischgewicht des Organes,
Trockengewicht des entfetteten Organes,
Gesamtjodgehalt des Organes,
Gesamtjodgehalt pro g Organ-Frischgewicht,
Gesamtjodgehalt pro g Organ-Trockengewicht,
Gesamtthyroxinjodgehalt des Organes,
Gesamtthyroxingehalt des Organes,
Thyroxingehalt pro g frisches Organ,
Das Verhältnis Thyroxinjod: Gesamtjod.

Das Ausrechnen dieser Zahlen sei an folgendem Beispiele wiedergegeben:

Art des untersuchten Organes: Normale Leber.
Serie von drei Lebern, gemeinsam verarbeitet. (Ratten NN. 1, 2 und 3.)

Gewicht der Ratten	Gewicht der frischen Leber	Trockene Leber
a) 329 g	11,5 g	+
b) 247 g	7,95 g	+
c) 397 g	10,9 g	
Durchschnitt 294 g	Total = 30,35 g	Total = 7,507 g

Ausgangszahlen zur Berechnung des *Gesamtjodes*		Ausgangszahlen zur Berechnung des *Thyroxin-Jodes*		
Gesamthydrolysat .	510,0 ccm	Untersuchtes Hydrolysat	50,0	ccm
Titer der Natriumthiosulfatlösung . . .	94,77 %	Butylalkoholextrakt	160,0	ccm
Natriumthiosulfatverbrauch für 4 ccm analysiertes Hydrolysat	0,011 ccm	Titer d. Na-thiosulfat Lsg	94,77	%
	0,013 ccm	Natriumthiosulfatverbrauch für 5 ccm analysiert. Butylalkohol	0,006	
Durchschnitt	0,012 ccm		0,007	
			0,0065	ccm
		Durchschnitt	0,0065	ccm

Diese Zahlen müssen zunächst auf das Gesamthydrolysat umgerechnet werden. Die durch 3 dividierten Resultate (weil drei Lebern verarbeitet wurden) ergeben die Durchschnittswerte für 1 Leber.

Aus den oben erwähnten Zahlen sei als Beispiel der Gang der Ausrechnung wiedergegeben:

Die Endtitration bei der v. Fellenbergschen Jodanalyse erfolgt mit $^1/_{250}$ norm. Natriumthiosulfatlösung.

1	ccm	Natriumthiosulfat-Lösung	(normale)	entspricht	0,12692	g	Jod
0,01	„	n-	„	„	„	0,0012692	„	„
0,004	„	n-	„	„	„	0,00050768	„	„
0,004	„	n-	„	= 1 ccm 1/250 n-Na-thiosulfat-Lsg.	=	0,00050768	„	„

Bei der v. Fellenbergschen Jodanalyse scheidet Kaliumjodid das zu Jodsäure oxydierte Jod in sechsfacher Menge zur Titration aus:

$$HJO_3 + 5\ HJ = 3\ J_2 + 3\ H_2O$$

Deshalb muß das Resultat durch 6 dividiert werden. In 4 ccm des obenerwähnten Hydrolysates sind also 0,012 mal 0,00050768/:6 g Jod enthalten = 0,00000101536 g Jod.

In 510,0 ccm Hydrolysat (= Gesamthydrolysat) demnach der 4. Teil mal 510,0 = 0,0001294584 g Jod.

Der täglich bestimmte Titer der Natriumthiosulfat-Lösung betrug in diesem Falle 94,77 %.

Auf 100 % umgerechnet sind daher im Gesamthydrolysat, mithin in den drei verarbeiteten Lebern 136,602 γ Jod enthalten, oder durchschnittlich 45,534 γ Gesamtjod in einer Leber.

Es kann also aus den in der Folge in Tabellen zitierten Werten das Gesamtjod nach folgender Formel ausgerechnet werden:

$$\frac{\text{ccm-Na-thiosulf.-Verbrauch} \cdot 0{,}00050768 \cdot \text{Gesamthydrolysat} \cdot 100}{6 \cdot \text{ccm-analysiertes Hydrolysat} \cdot \text{Titer in \%}} = X.$$

Die Formel zur Ausrechnung des Thyroxin-Jod-Gehaltes lautet ähnlich. Hier wird Butylalkohol der v. Fellenbergschen Analyse unterzogen. Dieser Butylalkoholextrakt stammt, wie im Gange der Analyse erwähnt wurde, aus einem Teil des Hydrolysates. Es müssen also die in den Tabellen stehenden Ausgangszahlen für die Berechnung des Thyroxinjodes nach folgender Formel angewendet werden.

$$X = \frac{\text{ccm-Na-thiosulf.-Verbrauch} \cdot \text{cc-Gesamt-Butylalkohol} \cdot \text{cc-Gesamt-Hydrolysat} \cdot 100 \cdot 0{,}00050768}{\text{ccm-analysierten Butylalkohol} \cdot \text{untersuchtes Hydrolysat} \cdot \text{Titer in \%} \cdot 66}$$

Im vorliegenden Beispiel:

$$\frac{0{,}0065 \cdot 0{,}00050768 \cdot 165{,}0 \cdot 510{,}0 \cdot 100}{6 \cdot 50{,}0 \cdot 5{,}0 \cdot 94{,}77} = \text{Gramm Thyroxinjod im Gesamthydrolysat, mithin in den 3 normalen Lebern.}$$

Beide Formeln geben den Gesamt-, bzw. Thyroxin-Jod-Gehalt im Gesamthydrolysat an. Falls im Gesamthydrolysat mehrere Organe gemeinsam verarbeitet wurden, ergibt sich der Durchschnittswert für ein Organ durch entsprechende Division.

Das Thyroxin hat den Gehalt von 66 % Jod.

$$\frac{\text{g-Thyroxin-Jod} \cdot 100}{66} = \text{g Thyroxin.}$$

Die Endformel zur Ausrechnung des Thyroxin-Gehaltes würde demnach lauten:

$$\frac{\left.\begin{matrix}\text{ccm-Na-}\\\text{thiosulf.-}\\\text{Verbrauch}\end{matrix}\right\} \cdot 0{,}00050768 \cdot \left\{\begin{matrix}\text{ccm}\\\text{Gesamt-}\\\text{Butyl-}\\\text{alkohol}\end{matrix}\right\} \cdot \left\{\begin{matrix}\text{ccm}\\\text{Gesamt-}\\\text{hydroly-}\\\text{sat}\end{matrix}\right\} \cdot \left\{ 100 \cdot 100 \right.}{\left.\begin{matrix}\text{(Anzahl}\\\text{der im}\\\text{Gesamt-}\\\text{hydroly-}\\\text{sat verar-}\\\text{beiteten}\\\text{Organe}\end{matrix}\right\} \cdot 6 \cdot \left\{\begin{matrix}\text{ccm ana-}\\\text{lysierten}\\\text{Butyl-}\\\text{alkohol}\end{matrix}\right\} \cdot \left\{\begin{matrix}\text{ccm unter-}\\\text{suchtes}\\\text{Hydro-}\\\text{lysat}\end{matrix}\right\} \cdot \left\{\begin{matrix}\text{Titer}\\\text{in}\\\%\end{matrix}\right\} \cdot 66} = \text{Gramm Thyroxin}$$

Diese Formel erlaubt die Ausrechnung des Thyroxingehaltes in einem ganzen Organ. In der vorliegenden Arbeit sind die Werte pro g frisches Organ besonders berücksichtigt, da diese allein zum gegenseitigen Vergleich der Analysen maßgebend sind.

Die so gefundenen Zahlen sind jeweils in Tabellen wie die folgende zusammengefaßt:

Normale Leber: Serie von drei Lebern, gemeinsam verarbeitet. Durchschnittszahlen bezogen auf ein Tier.

Gesamt-Thyroxin in 1 Leber	Thyroxin pro frische Leber	Gesamt-Jod in 1 Leber	Thyroxin-Jod Gesamt-Jod
49,328 γ	4,892 γ	19,699 γ	71,50%

V. Zusammenstellung der Resultate

a) Leber:

Zur Untersuchung der normalen Leber wurden vier Ratten verarbeitet. Die Ratten Nr. 1—3 gemeinsam (die Resultate sind hier Durchschnittszahlen, bezogen auf ein Tier), Ratte Nr. 4 einzeln.

Normale Leber.

Nr.	Gewicht des Tieres	Frisch-gewicht der Leber	Gesamt-Thyroxin	Thyroxin pro g frische Leber	Gesamtjod in der Leber
1—3	294 g	10,083 g	49,328 γ	4,892 γ	45,534 γ
4	—	7,2 g	45,080 γ	6,261 γ	—

Das Verhältnis Thyroxinjod: Gesamtjod ist bei Ratte Nr. 1—3 = 71,50 %.

Bei Ratte Nr. 4 wurde das Gesamtjod nicht bestimmt.

Die Untersuchung der Lebern hyperthyreoidisierter Ratten ergab folgende Werte:

1. Bei der Hyperthyreoidisierung mit täglich einer Tablette „Thyreoid Gland Welcome" per os mit einem Gehalt von je 0,0352 mg Thyroxin:

Hyperthyreoidisierte Leber:

Nr.	Behandlung	Gewicht des Tieres vor—nach Behandlung	Frischgewicht der Leber	Gesamt-Thyroxin	Thyroxin pro g frische Leber	Gesamtjod in der Leber	Verhältnis Thyroxinjod zu Gesamtjod
5	1 Tag	236 g—236 g	9,45 g	49,152 γ	5,901 γ	42,58 γ	76,18 %
6	2 Tage	209 g—203 g	6,10 g	57,574 γ	9,438 γ	62,85 γ	60,44 %
7	3 „	170 g—163 g	6,45 g	11,083 γ	17,222 γ	118,35 γ	61,95 %
8	4 „	177 g—165 g	6,48 g	68,577 γ	10,583 γ	64,567 γ	70,10 %
9—12	10 „	202 g—172 g	8,652 g	86,697 γ	10,052 γ	73,709 γ	77,63 %

Die Ratten Nr. 9—22 wurden nach 10 Tagen dauernder Behandlung gemeinsam verarbeitet. Die Zahlen sind hier Durchschnittswerte, bezogen auf ein Tier.

2. Hyperthyreoidisierung mittelst täglicher Injektion von 0,5 mg Thyroxin-Roche subcutan.

Hyperthyreoidisierte Leber:

Nr.	Behandlung	Gewicht des Tieres vor—nach Behandlung	Frischgewicht der Leber	Gesamt-Thyroxin	Thyroxin pro g frische Leber	Gesamtjod in der Leber	Verhältnis Thyroxinjod zu Gesamtjod
13	1 Tag	166 g—164 g	6,70 g	136,398 γ	20,358 γ	94,914 γ	94,84 %
14	2 Tage	200 g—196 g	7,95 g	81,839 γ	10,294 γ	84,086 γ	64,24 %
15	3 „	239 g—248 g	9,50 g	49,153 γ	5,174 γ	56,771 γ	56,97 %
16	4 „	205 g—199 g	7,85 g	148,918 γ	18,970 γ	136,2 γ	79,50 %
17	14 „	175 g—160 g	6,75 g	274,976 γ	40,735 γ	168,198 γ	73,25 %
18	14 „	150 g—134 g	—	93,184 γ	—	83,333 γ	73,81 %

Bei Ratte Nr. 18 betrug das Trockengewicht der Leber 1,078 g und das Thyroxin pro g Trockenleber 86,441 γ.

b) Muskulatur:

Die Muskulatur von drei normalen Ratten (Nr. 1–3) wurde möglichst vollständig freipräpariert und gemeinsam verarbeitet. Das Durchschnittsgewicht einer Ratte betrug 294 g. Die nachfolgenden Zahlen sind Durchschnittswerte, bezogen auf ein Tier.

Normale Muskulatur.

Frischgewicht der Muskulatur	Gesamtthyroxin	Thyroxin pro g frische Muskulatur	Gesamtjod in der Muskulatur 1 Ratte	Verhältnis Thyroxinjod zu Gesamtjod
31,93 g	84,025 γ	2,629 λ	87,257 γ	63,55%

Zur Untersuchung hyperthyreoidisierter Muskulatur dienten die vier gemeinsam verarbeiteten Ratten Nr. 9—12, welche 10 Tage lang täglich eine Tablette „Thyreoid Gland Welcome" mit einem Gehalt von 0,0352 mg Thyroxin per os erhalten hatten. Die Durchschnittswerte, bezogen auf ein Tier, lauten:

Hyperthyreoidisierte Muskulatur.

Frischgewicht der Muskulatur	Gesamtthyroxin	Thyroxin pro g frische Muskulatur	Gesamtjod in der Muskulatur 1 Ratte	Verhältnis Thyroxinjod zu Gesamtjod
22,062 g	58,059 γ	2,632 γ	71,736 γ	53,41

c) Haut:

Bei der Serie von drei normalen Ratten (Nr. 1–3) wurde nebst der Leber und der Muskulatur auch die Haut untersucht. Die folgenden Zahlen sind Durchschnittswerte, bezogen auf ein Tier. Das Durchschnittsgewicht einer Ratte betrug 294 g.

Normale Haut.

Frischgewicht der Haut	Gesamtthyroxin	Thyroxin pro g frische Haut	Gesamtjod in 1 Haut	Thyroxinjod zu Gesamtjod
45,66 g	204,047 γ	4,468 γ	186,45 γ	72,229 %

Zur Untersuchung hyperthyreoidisierter Haut wurden vier Ratten gemeinsam verarbeitet (Nr. 9—12), welche 10 Tage lang mit

täglich einer Tablette „Thyreoid Gland Welcome“ von 0,0352 mg Thyroxingehalt vorbehandelt worden waren. Auch die folgenden Zahlen sind Durchschnittswerte, bezogen auf ein Tier. Das Durchschnittsgewicht einer Ratte betrug hier vor der Behandlung 202 g, am Tötungstage 172 g.

Hyperthyreoidisierte Haut.

Frischgewicht der Haut	Gesamt-thyroxin	Thyroxin pro g frische Haut	Gesamtjod in 1 Haut	Thyroxinjod zu Gesamtjod
25,15 g	155,765 γ	6 193 γ	124,157 γ	82,81%

VI. Besprechung der Resultate

a) Leber:

Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß bei Hyperthyreoidisierung mit Schilddrüsengewebe per os die Thyroxinwerte pro g frische Leber ansteigen, und zwar von 4,9 γ bis zu einem Maximum von 17 γ nach drei Tagen. Nach vier und nach 10 Tagen sind immer noch 10,5 und 10,0 γ Thyroxin nachweisbar.

Graphische Darstellung der Thyroxinwerte pro g frische Leber in γ

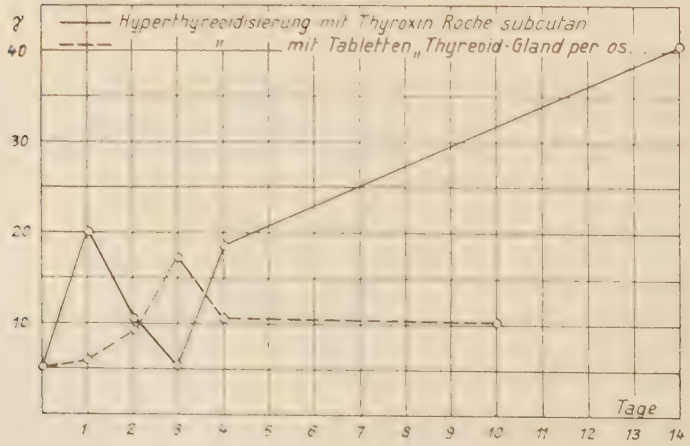

Abb. 1

Bei Hyperthyreoidisierung mit subcutanen Injektionen von Thyroxin-Roche sind die Werte deutlich höher. Nach 14 Tagen haben wir hier ein Maximum von 40,7 γ Thyroxin pro g frische Leber, also etwa vier mal mehr als bei Hyperthyreoidisierung mit Tabletten und acht mal mehr als in der normalen Leber.

Der Gesamtjodgehalt pro g frische Leber nimmt ebenfalls zu, aber nicht ganz parallel zu den Thyroxinwerten. Dies ist ersichtlich aus den Prozentzahlen über das Verhältnis Thyroxinjod zu Gesamtjod. Dieses Verhältnis ändert sich mit zunehmender Hyperthyreoidisierung sehr charakteristisch. In beiden Fällen erreicht der Prozentgehalt nach einer anfänglichen, gleichsinnigen Schwankung einen nahezu konstanten Wert nach 10, bzw. 14 Tagen von 77,63 % bzw. 73,25 und 73,81 %. Trotz der sehr verschiedenen Werte des Thyroxinjod- und Gesamtjodgehaltes hält sich die Verhältniszahl Thyroxinjod zu Gesamtjod in auffallend engen und konstanten Grenzen.

Thyroxinjod in Prozenten des Gesamtjodgehaltes.

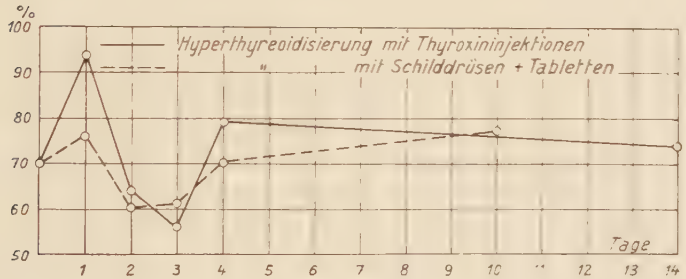

Abb. 2

Wie ist diese initiale Schwankung der Kurve zu deuten? Bei beiden Hyperthyreoidisierungsarten nimmt nach einem Tag der Thyroxingehalt in der Leber gegenüber dem Gesamtjodgehalt stärker zu, fällt jedoch am 2. und 3. Tage gegenüber dem Gesamtjodgehalte etwas zurück. Nach dem 4. Tage ist das Verhältnis Thyroxinjod zu Gesamtjod konstanter. Wir möchten hieraus auf einen vorübergehend vermehrten Thyroxinabbau am 2. und 3. Tage schließen, der sich gleichzeitig mit der allgemeinen Hormonspeicherung abspielt. In diesem Zusammenhange müssen die Versuche von Dre-

s e l (1928), über die oxydationssteigernde Wirkung des Thyroxins erwähnt werden. D r e s e l untersuchte ebenfalls bei der Ratte das Ansteigen der Gewebsoxydationen nach subcutaner Injektion von 1 mg Thyroxin. In der Leber konnte er das vermehrte Oxydationsvermögen des Gewebes schon nach 5 Stunden nach der Injektion beobachten. Es stieg bis zu einem Maximum von 200 % am 3. Tage und nahm am 4. Tage wieder ab. Der von uns beobachtete vermehrte Thyroxinabbau am 2. und 3. Tage in der Leber könnte in dieser auffallend koinzidierenden Zunahme der Gewebsoxydationen seine Erklärung finden, umsomehr als beide Beobachtungen am selben Versuchstiere gemacht wurden.

Weiter ist erwähnenswert, daß die Prozentwerte Thyroxinjod zu Gesamtjod bei beiden Arten der Hyperthyreoidisierung fast gleich sind, obschon einerseits nur Thyroxin, anderseits alle Jodkomponenten von Schilddrüsenextrakt zugeführt wurden.

Wir können aus den Tabellen ferner ersehen, daß die Speicherung des Jodes und des Thyroxins in der Leber nach Hyperthyreoidisierung eine absolute ist und nicht nur eine relative pro g Leber. Im Gegensatz zur Haut und zur Muskulatur hat nämlich während der Hyperthyreoidisierung das Gewicht der Leber trotz der zum Teil erheblichen Körpergewichtsabnahme nicht abgenommen. Vom 1. bis zum 14. Behandlungstage weicht in allen Fällen das Gewicht der Leber kaum von 3,7 % des Gesamtgewichtes der Ratte ab. C a m e r o n und C a r m i c h a e l konnten 1921 an Kaninchen und Ratten zeigen, daß bei Hyperthyreoidisierung trotz der allgemeinen Gewichtsabnahme die visceralen Organe (Herz, Leber, Niere, Nebenniere usw.) wohl im Zusammenhange mit der Grundumsatzzunahme eine Hypertrophie erleiden. Die Lebern unserer Ratten sind durch Hormonbehandlung also effektiv jod- und thyroxinreicher geworden. Wir erwähnen dies hier, weil im Gegensatz zur Leber die Haut und die Muskulatur nur relativ pro g Organ, jodreicher geworden sind; der absolute Gehalt an Jod hatte jedoch in beiden Organen abgenommen.

Bei Hyperthyreoidisierung mit Injektionen von Thyroxin-Roche hat die Leber 3—4 mal mehr Thyroxin gespeichert als bei Vorbehandlung mit Schilddrüsentabletten. Die zugeführten Thyroxindosen waren allerdings bei den Injektionen viel größer: 500 γ pro

Spritze gegenüber 35 γ pro Tablette. Wenn wir aber die Ratten vermittelst Tabletten mit äquivalenten Thyroxinmengen vorbehandeln wollten, so müßten pro Tag 14 (statt 1) Tabletten verabreicht werden! Eine solche Dosierung würden die Versuchstiere nur sehr kurze Zeit aushalten, waren sie doch schon nach 10 Tagen dauernder Behandlung mit täglich einer Tablette fast tötlich vergiftet. Es fragt sich übrigens, ob wir bei höherer Dosierung der Tabletten in der Leber mehr Thyroxin vorgefunden hätten, denn schon nach drei Tagen nahmen die Thyroxinwerte nach einem Maximum von 17 γ pro g frische Leber wieder ab. Dem steht gegenüber ein Maximum von 40 γ pro g frische Leber am 14. Tage der Injektionsbehandlung. Die Tiere waren hier immer bei gutem Allgemeinbefinden.

Die Toleranz der Tiere gegenüber dem synthetischen Thyroxin ist augenfällig: Starke Speicherung des injizierten Stoffes und sehr geringe Gewichtsabnahme. Wir haben schon erwähnt, daß das Thyroxin in seiner racemischen Form, wie sie bei der Synthese (und bei der Hydrolyse von Schilddrüsensubstanz) entsteht, weniger aktiv ist als die linksdrehende Form, wie sie das natürliche, mit Eiweiß kombinierte Thyroxin zum Großteil darstellt. Bei Injektionen von synthetischem Thyroxin wird also ein etwas indifferenter Stoff zugeführt, welcher deshalb auch leichter gespeichert wird als das aktivere l-Thyroxin. Durch die Hyperthyreoidisierung mit natürlichem Schilddrüsenhormon wird der Organismus in einen thyreotoxischen Zustand versetzt, für welchen die schlechte Speicherungsfähigkeit für Thyroxin charakteristisch ist (Sturgis 1926). Deshalb erfolgte in unseren Versuchen, trotz Überschwemmung des Organismus mit Thyroxin, keine anstandslose Speicherung des Thyroxins, Dies gilt für alle drei untersuchten Organe: Leber, Muskulatur und Haut.

b) Muskulatur:

Auch die normale Muskulatur enthält Thyroxin, wie es Kommerell 1931 durch biologische Versuche vermuten ließ. Wir fanden pro g frische Muskulatur 2,73 γ Gesamtjod und 2,629 γ Thyroxin. Nach 10 Tage dauernder Hyperthyreoidisierung mit Schilddrüsentabletten blieb der Thyroxingehalt der Muskulatur ge-

nau derselbe: 2,63 γ pro g. Nur der Gesamtjodgehalt hatte zugenommen auf 3,2 γ pro g frische Muskulatur. Auch v. Fellenberg und Müller fanden 1930 pro g Muskulatur eines hyperthyreoidisierten Kaninchens 3,2 γ Gesamtjod.

Aus unsern Resultaten möchten wir schließen, daß die Muskulatur als fein differenziertes Arbeitsorgan auf eine Konstanz der physiologischen Funktionsmittel angewiesen ist und deshalb das Zuviel an zugeführtem Thyroxin abgebaut hat. Deshalb auch die Zunahme des Gesamtjodes.

Das Verhältnis Thyroxinjod zu Gesamtjod ist niedriger als in der Leber: 63,55 %. Nach 10 Tagen Hyperthyreoidisierung reduziert sich dieser Wert wegen der einseitigen Zunahme des Gesamtjodes auf 53,41 %.

Nach unseren Versuchen speichert also die Muskulatur bei Hyperthyreoisierung kein Thyroxin, sondern nur Jod pro Gewichtseinheit. Wegen der allgemeinen Abnahme der Muskelmasse bei Hyperthyreoidisierung enthält die kleinere, hyperthyreoidisierte Ratte absolut gemessen weniger Muskeljod als die normale Ratte.

Wir haben gesehen, daß in der Leber trotz der Gewichtsabnahme der Ratten auch die absoluten Thyroxin- und Jodwerte zugenommen haben.

c) Haut:

Wir fanden 186 γ Jod in der 46 g schweren Haut einer 294 g schweren Ratte (Durchschnittszahlen aus vier gemeinsam verarbeiteten Ratten). 72,23 % des Gesamtjodes war Thyroxinjod. Nach 10 Tagen Hyperthyreoidisierung stieg die Thyroxinjodportion sogar auf 82,81 %. Pro g frische Haut stieg bei der Hyperthyreoidisierung der Thyroxingehalt von 4,469 γ auf 6,193 γ.

Entsprechend unseren Resultaten in der Leber wäre die Jod- und Thyroxinspeicherung wohl noch größer ausgefallen bei Vorbehandlung mit synthetischem Thyroxin. C. Müller und v. Fellenberg, welche dies bei Kaninchen getan hatten (1932), fanden in der Haut höhere Jodwerte als wir: 7,3 γ, in einem andern Falle 9,6 γ Jod pro g hyperthyreoidisierte Haut, gegenüber 5 γ bei unsern Ratten.

Die Haut zeichnet sich also durch große Speicherungsfähigkeit für Jod und speziell für Thyroxin aus. C. Müller und v. Fellenberg haben die Haut mit Recht mit einem Reservoir verglichen, in welches das Thyroxin aufgenommen und dann allmählich wieder abgegeben wird. Dies zeigt sich besonders deutlich in folgendem Versuche der beiden (1932) Autoren: Sie töteten ein Kaninchen erst 26 Tage nach der Hyperthyreoidisierung. Aus allen untersuchten Organen war das zugeführte Jod zum größten Teil wieder ausgeschieden, in der Haut jedoch ließen sich noch größere Mengen Jod als in frisch hyperthyreoidisierter Haut nachweisen.

Die anfangs gestellte Frage nach dem Schicksal des Thyroxins im Organismus können wir nach Beurteilung der vorliegenden Resultate etwas enger fassen und sie so formulieren: Wie entzieht sich der Organismus einer Vergiftung durch Thyroxin? Denn es ist offensichtlich, daß sich die Organe nicht passiv mit Thyroxin anfüllen lassen. Wir haben drei gänzlich verschiedene Organe untersucht und jedesmal eine ganz andere Reaktion des Gewebes auf das zugeführte Thyroxin festgestellt.

Die Muskulatur läßt sich nicht mit Thyroxin anreichern. Bei Hyperthyreoidisierung derselben nimmt nur der Gesamtjodgehalt zu.

Anders verhält sich die Haut. Hier tritt starke Speicherung des verabreichten Thyroxins ein. Bei der großen Masse der Haut trägt dies wesentlich zur Entgiftung des Organismus bei, denn dadurch ist das Thyroxin von lebenswichtigeren Organen ferngehalten. Außerdem ist die Haut auch imstande, Jod auszuscheiden.

Die Leber speichert nach unsern Untersuchungen sowohl peroral als parenteral verabreichtes Thyroxin. Die Speicherung ist nicht groß, weil wohl fortwährend Thyroxin als solches (Elmer und Luczinsky 1933) und in abgebauter Form durch die Gallenwege ausgeschieden wird (Kendall 1930; Krayer 1928).

Zusammenfassung

1. In tierischen Organen läßt sich mit der Methode von Leland und Foster eine thyroxinartige Jodfraktion nachweisen,

welche bei Ratten für die Leber und die Haut ca. 70 % und für die Muskulatur ca. 60 % des Gesamtjodgehaltes des Gewebes ausmacht.

2. Bei Hyperthyreoidisierung erfolgt keine anstandslose Aufnahme des Thyroxins in den Organen:

a) Die Leber speichert bei Behandlung der Tiere mit Schilddrüsensubstanz etwa das dreifache, bei Behandlung mit synthetischem Thyroxin etwa das achtfache des normalen Thyroxingehaltes. Das prozentuelle Verhältnis Thyroxinjod: Gesamtjod bleibt, trotz sehr verschiedener absoluter Werte des Gesamtjodes, nach einer charakteristischen Senkung am 2. und 3. Tag konstant auf ca. 75 %.

b) Muskulatur: Die Muskulatur speichert zugeführtes Thyroxin nicht. Es nimmt nur der Gesamtjodgehalt zu. Deshalb fällt nach Hyperthyreoidisierung das prozentuelle Verhältnis Thyroxinjod: Gesamtjod von 63 % auf 53 %.

c) Die Haut speichert Thyroxin stark. Bei Hyperthyreoidisierung steigt das prozentuelle Verhältnis von Thyroxinjod: Gesamtjod von 71 % auf 83 % an.

Art des untersuchten Organes:

1 Leber einer hyperthyreoidisierten Ratte.

Ratte Nr. 5:

Gewicht des Tieres vor dem Versuch	236 g
Gewicht des Tieres 24 Stunden nach Zufuhr von 1 Tablette Thyroxin-Gland	236 g
Frischgewicht der Leber	9,45 g
Trockengewicht der Leber	2,0105 g

Protokoll.

Gesamtjod:

Hydrolysat	103,0	cc
Titer der Natriumthiosulfatlösung	107,46 %	
Natriumthiosulfatverbrauch für 2 cc analysiertes Hydrolysat	0,010	
	0,011	
	0,011	
	0,010	
	0,0105	cc

Thyroxinjod:

Untersuchtes Hydrolysat: 50 cc von 103,0 ccm Butylalkoholextrakt 166 cc + reinen Butylalkohol ad	200,0	cc
Titer der Natriumthiosulfatlösung	107,46 %	
Natriumthiosulfatverbrauch für 10 cc analysierten Butylalkohol	0,010	
	0,010	
	0,010	
	0,010	cc

Gesamtjod:

$$\frac{0{,}0105 \cdot 0{,}00050768 \cdot 103{,}0 \cdot 100}{6 \cdot 2 \cdot 107{,}46} = 42{,}58\,\gamma \text{ Gesamtjod in der Leber.}$$

Thyroxin:

$$\frac{0{,}010 \cdot 0{,}00050768 \cdot 200 \cdot 103{,}0 \cdot 100 \cdot 100}{6 \cdot 10 \cdot 50 \cdot 107{,}46 \cdot 66} = 49{,}152\,\gamma \text{ Thyroxin.}$$

Gesamtjod	Thyroxin gesamt	Thyroxin pro g frische Leber	Thyroxin pro g trockene Leber	$\frac{\text{Thyroxinjod}}{\text{Gesamtjod}}$
42,58 γ	49,152 γ	5,901 g	24,453 γ	76,18 %

Art des untersuchten Organes:

Leber einer hyperthyreoidisierten Ratte.
(2 Tage je 1 Tablette „Thyr.-Gland".)

Ratte Nr. 6:

Gewicht des Tieres vor der Behandlung	209 g
Gewicht des Tieres nach der Behandlung	203 g
Frischgewicht der Leber	6,10 g
Trockengewicht der Leber	1,4375 g

Protokoll.

Gesamtjod:

Hydrolysat	103	ccm
Titer der Natriumthiosulfatlösung . . .	107,46	%
Natriumthiosulfat-Verbrauch für 2 ccm analysiertes Hydrolysat :	0,016	ccm
	0,015	„
	0,0155	ccm

Thyroxinjod:

Untersuchtes Hydrolysat: 50,0 ccm von 103 ccm.
Butylalkoholextrakt: 166 ccm + reinen Butylalkohol ad 200,0 ccm.
Titer der Natriumthiosulfatlösung . . 107,46 %
Natriumthiosulfatverbrauch für 10 ccm analysierten Butylalkohol 0,012 ccm
0,012 „
0,012 ccm

Gesamtjod:

$$\frac{0{,}0155 \cdot 0{,}00050768 \cdot 103 \cdot 100}{6 \cdot 2 \cdot 107{,}46} = 62{,}85\,\gamma \text{ Gesamtjod in der Leber.}$$

Thyroxin:

$$\frac{0{,}012 \cdot 0{,}00050768 \cdot 200 \cdot 103 \cdot 100 \cdot 100}{6 \cdot 10 \cdot 50 \cdot 107{,}46 \cdot 66} = 57{,}574\,\gamma \text{ Thyroxin.}$$

In der Leber:

Thyroxin	Thyroxin pro g frische Leber	Thyroxin pro g trockene Leber	Gesamtjod	$\frac{\text{Thyroxinjod}}{\text{Gesamtjod}}$
57,574 γ	9,438 γ	40,050 γ	62,85 γ	60,44 %

Schematische Wiedergabe der Arbeitsprotokolle

Nach Angabe der Nr. des Versuchstieres, des Frischgewichtes und des Trockengewichtes des Organes, geben wir die Zahlen unter a) zur Berechnung des Gesamtjodes und unter b) zur Berechnung des Thyroxinjodes in folgender Reihenfolge wieder:

Nr. des Tieres
Frischgewicht des Organes in g
Trockengewicht des Organes in g

a) Gesamthydrolysat in ccm
Analysiertes Hydrolysat in ccm
Titer der Natriumthiosulfatlösung in %
Natriumthiosulfatverbrauch in ccm

b) Verarbeitetes Hydrolysat in ccm
Butylalkoholextrakt in ccm
Analysierter Butylalkohol in ccm
Titer der Natriumthiosulfatlösung in %
Natriumthiosulfatverbrauch in ccm

Die Organe der Ratten Nr. 1—3 und 9—12 wurden gemeinsam verarbeitet.

Normale Leber:

Nr. 1—3: 30,25/7,51
a) 510,0/2,0/94,77/0,012
b) 50,0/165,0/5,0/94,77/0,0065

Nr. 4: 7,2/1,06
a) 100,0/ nicht untersucht
b) 36,0/50,0/5,0/94,77/0,012

Hyperthyreoidisierte Leber:

Nr. 5: 9,45/2,01
a) 103,0/2,0/107,46/0,0105
b) 50,0/200,0/10,0/107,46/0,010
Nr. 6: 6,1/1,44
a) 103,0/2,0/107,46/0,0155
b) 50,0/200,0/10,0/107,46/0,012
Nr. 7: 6,45/1,541
a) 102,0/2,0/108,3/0,0297
b) 50,0/200,0/10,0/108,3/0,023
Nr. 8: 6,48/1,45
a) 102,5/2,0/107,46/0,016
b) 50,0/200,0/10,0/107,46/0,014
Nr. 9—12: 8,62/7,973
a) 504,0/2,0/79,54/0,011
b) 21,0/70,0/5,0/79,54/0,0057
Nr. 13: 6,7/1,417
a) 102,0/2,0 97,75/0,0215
b) 50,0/200,0/5,0/97,75/0,013
Nr. 14: 7,95/1,66
a) 102,5/2,0/108,3/0,021
b) 50,0/200,0/10,0/107,46/0,0165
Nr. 15: 9,5/2,0555
a) 103,0/2,0/107,46/0,014
b) 50,0/200,0/10,0/107,46/0,010
Nr. 16: 7,85/1,699
a) 99,0/2,0/108,3/0,035
b) 50,0/200,0/11,0/108,3/0,035
Nr. 17: 6,75/1,473
a) 103,0/1,0/91,38/0,026
b) 50,0/50,0/1,0/91,38/0,0196
Nr. 18: —/1,078
a) 103,0/2,0/91,38/0,018
b) 50,0/166,0/5,0/91/38/0,010

Normale Muskulatur:

Nr. 1—3: 95,85/24,838
a) 505,2/2,0/97,94/0,012
b) 75,0/220,0/5,0/97,94/0,0065

Hyperthyreoidisierte Muskulatur:

Nr. 9—12: 88,25/20,968
a) 511,0/2,0/97,94/0,013
b) 75,0/217,0/10,0/97,94/0,012

Normale Haut:

Nr. 1—3: 137,0/54,75

a) 895,0/2,0/94,77/0,014

b) 50,0/158,0/5,0/94,77/0,008

Hyperthyreoidisierte Haut:

Nr. 9—12: 100,6/40,99

a) 890,2/2,0/94,77/0,012

b) 20,0/69,0/5,0/94,77/0,0075

Literatur

Abelin, J. und Florin, A.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **171,** 443 (1933).
Asimow, G. und Estrin, E.: Ztschr. exp. Med. **76,** 380/399 (1931).
Barnes, B. O.: Am. Journ. Physiol. **103,** 699 (1933).
Barnes und Chang, T. H.: Proc. Am. Physiol. Soc. P. 3 (1933).
Baumann, E.: Physiol. Chem. **22,** 1 (1895).
Blum, F. und Grützner: Z. physiol. Chem. **110,** 277 (1920).
Brunner, H. und Madlener, M. J.: Klin. Wschr. **14,** 1170 (1935).
Cameron, A. T. und Carmichael, J.: Journ. of biol. chem. 46, 35—52, 525, 526 (1921).
Cameron, A. T. und Carmichael, J.: Trans. Roy. Soc. Can. **20,** 307.
Carson, D. A. und Dock, W.: A. J. M. Sc. **176,** 701 (1928).
Chiray, M. Lessage, J. und Taschner, E.: Press méd. **II,** 1605 (1931).
Cole, V. V. und Curtis, G. M.: J. of Nutrition **10,** 493 (1935).
Courth, H.: Biochem. Ztschr. **238,** 163 (1931).
Döring, H.: Klin. Wschr. **14,** 1522 (1935).
Dresel, K.: Klin. Wschr. **504,** 526 (1928).
Elmer, A. W.: Endocrinology, **18,** 487 (1934).
Elmer, A. W. und Scheps, M.: C. R. Soc. Biol. Paris, **115,** 968 (1934).
Elmer, A. W. und Luczynski: C. R. Soc. Biol. Paris, **114,** 1340 (1933); C. R. Soc. Biol. Paris, **115,** 647 (1933); C. R. Soc. Biol. Paris, **115,** 1717 (1934).
Elmer, A. W., Luczynski, M. und Scheps, M.: C. R. Soc. Biol. Paris, **115,** 1714 (1934).
v. Fellenberg, Th.: Biochem Ztschr. **139,** 371 (1923); Biochem Ztschr. **224,** 170 (1930).
Foster, G. L., Palmer, W. W. und Leland, J. P.: Journ. Biol. Chem. **115,** 467 (1936).
Fukushima, T.: Zbl. inn. Med. **45,** 750, 1927 (ref. (1924).
Gaddum, J. H.: J. Physiol. 68, 383 (1929—30).
Haringtón, C. R.: Erg. Physiol. **73,** 210 (1935).
Haringtón, C. R. und Salter, W. T.: Bioch. J. **24,** 456 (1930).
Holst, J.: Oslo, Dybwad (1928).
Hunt, R.: J. Pharm. exp. Therap. **21** (1923).
Hunt, R.: Arch. int. Med. **35,** 671 (1925).
Ibuki, Tsiuko: Arch. exp. Path. Pharm. **124,** 370 (1927).
Justus, J.: Virch. Arch. I/6, 1 (1904).

Kendall, E. C. und Simonsen, D. G.: J. Biol. Chem. **80**, 375 (1928).
Kommerell, B.: Arch. exp. Path. Pharm. **161**, 141 (1931).
Krayer, O.: Arch. exp. Path. Pharm. **128**, 112 (1928).
Leipert, Th.: Biochem. Z. **261**, 436 (1933).
Leland, J. P. und Foster, G. L.: J. Biol. Chem. **95**, 165 (1932).
Maruno, Y.: ref. Ber. Physiol. **63**, 457 (1932, 1931).
Maurer, E. und Ducrue, H.: Bioch. Ztschr. **193**, 360 (1928).
Means, J. H. und Mitarbeiter: J. Clin. Invest. **12**, 683 (1933).
Müller, C. und v. Fellenberg, Th. Mitt. Grenz. Med. Chir. **42**, 661 (1932).
Perkin, H. J. und Mitarbeiter: Canad. Med. Assoc. J. **31**, 347 (1934).
Perkin, H. J. und Mitarbeiter: New. Engl. J. Med. **214**, 45 (1936).
Pfeiffer, G.: Bioch. Ztschr. **256**, 215 (1932).
Reith, J. F.: Bioch. Ztschr. **224**, 223/240 (1930).
Saegesser, M.: „Schilddrüse, Jod und Kropf", Verlag Benno Schwabe, Basel.
Scheffer, L.: Z. Klin. Med. **132**, 343 (1937).
Schwaibold, J. und Harder, B.: Bioch. Ztschr. **240**, 441 (1931).
Sturgis, C. C. und Mitarbeiter: J. Clin. Invest. **2**, 289 (1926).
Sturm, A.: Dtsch. Arch. Klin. Med. **161**, 129 (1928).
Sturm, A. und Buchholtz, B.: Dtsch. Arch. Klin. Med. **161**, 227 (1928).
Zawadowsky, B. M.: Endokrin. **12**, 81 (1933).